

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

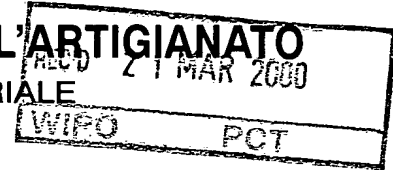
IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPFO)

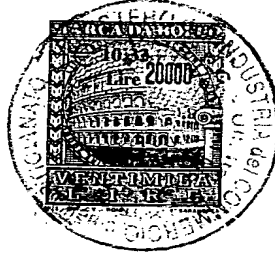


MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI



EP 00/957
4

09/869333



EPO - DG 1

08. 02. 2000

(46)

INV. IND.

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per

N. MI99 A 000313

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito*

PRIORITY DOCUMENT

Roma, li - 6 OTT 1999

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

D.ssa Maria Luisa FOCA

Maria Luisa Foca

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione PHARMACIA & UPJOHN S.p.A.
Residenza Via Robert Koch 1.2 - 20152 Milano codice 1.08877.80152
2) Denominazione _____
Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome _____ cod. fiscale _____
denominazione studio di appartenenza _____
via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) _____ gruppo/sottogruppo _____/_____/_____

ACIDI GRASSI ESSENZIALI NELLA PREVENZIONE DI EVENTI CARDIOVASCOLARI

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA _____/_____/_____, N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) PAMPARANA FRANCO 3) _____
2) _____ 4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

1) _____
2) _____

SCIoglimento RISERVE

Data

N° Protocollo

_____/_____/_____/_____
_____/_____/_____/_____
_____/_____/_____/_____
_____/_____/_____/_____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) ☒ PROV n. pag. 19 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
Doc. 2) ☐ PROV n. tav. 1 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
Doc. 3) ☐ RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
Doc. 4) ☒ RIS designazione inventore
Doc. 5) ☐ RIS documenti di priorità con traduzione in italiano
Doc. 6) ☐ RIS autorizzazione o atto di cessione
Doc. 7) ☐ nominativo completo del richiedente

Trecentoquindicimila

8) attestati di versamento, totale lire _____ obbligatorio

COMPILATO IL 16/02/1999

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE (I)

PHARMACIA & UPJOHN S.p.A.

CONTINUA SI/NO NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI MILANO codice 15

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MI99A 000313 Reg. A

L'anno millenovecento NOVANTANOVE, il giorno DICIASSETTE, del mese di FEBBRAIO

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. 00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

timbro
dell'Ufficio

L'UFFICIALE ROGANTE

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRELIMINARE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

M199A000313

REG. A

DATA DI DEPOSITO

17021999

DATA DI RILASCIO

| | | / | | | / | | |

NUMERO BREVETTO

D. TITOLO

ACIDI GRASSI ESSENZIALI NELLA PREVENZIONE DI EVENTI CARDIOVASCOLARI

L. RIASSUNTO

L'invenzione si riferisce all'uso di acidi grassi essenziali ad elevato contenuto di acido eicosapentaenoico etil estere (EPA) o docosaesaenoico etil estere (DHA) o una loro miscela nella preparazione di una composizione farmaceutica utile nella prevenzione della mortalità in pazienti che hanno subito un infarto miocardico.

M. DISEGNO



MI 99 A 000313

17 FEB. 1999

Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

"ACIDI GRASSI ESSENZIALI NELLA PREVENZIONE DI EVENTI CARDIOVASCOLARI"

5 a nome: **PHARMACIA & UPJOHN S.p.A.** - Milano

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce all'impiego di una composizione farmaceutica contenente esteri etilici di
10 acidi grassi essenziali provenienti da oli di pesce, in particolare come miscela ad alta concentrazione di esteri etilici dell'acido (20:5 ω 3) eicosapentaenoico (EPA) e (22:6 ω 3) docosaesaenoico (DHA), nella prevenzione di eventi cardiovascolari, in particolare della mortalità in
15 pazienti sopravvissuti alla fase ospedaliera dell'infarto miocardico acuto (IMA).

E' noto che certi acidi grassi essenziali contenuti nell'olio di pesce hanno un effetto terapeutico nella prevenzione e nella cura delle malattie cardiovascolari,
20 ad esempio nel trattamento di trombosi, ipercolesterolemia, arteriosclerosi, infarto cerebrale e iperlipemie.

A titolo di esempio possono essere citati i brevetti statunitensi US 5502077, US 5656667 e US 5698594.

25 Dall'arte anteriore di cui sopra risulta, in particolare, l'utilità nella cura delle malattie cardiovascolari summenzionate, degli acidi grassi della famiglia ω -3, più precisamente dell'acido (20:5 ω 3) eicosapentaenoico (EPA) e (22:6 ω 3) docosaesaenoico (DHA).

In effetti EPA, in quanto precursore di PGI₂ e TxA₃, esercita un effetto preventivo dell'aggregazione piastrinica ed un effetto antitrombotico che può essere ricondotto ad una inibizione dell'enzima cicloossigenasi (effetto simile a quello dell'aspirina) e/o alla competizione con acido arachidonico per questo enzima, con conseguente diminuzione della sintesi di PGE₂ e TxA₂, che sono noti antiaggreganti piastrinici.

DHA d'altra parte è il più importante componente dei lipidi cerebrali nell'uomo ed inoltre, essendo componente strutturale della cellula piastrinica, interviene indirettamente nell'aumentare la fluidità delle piastrine esercitando un ruolo importante nell'azione antitrombotica.

La domanda di brevetto internazionale WO89/11521, la cui descrizione è qui incorporata come riferimento, descrive in particolare un procedimento industriale per l'estrazione da oli animali e/o vegetali di miscele ad alto contenuto di acidi poli-insaturi tra cui EPA e DHA e loro esteri etilici.

Miscele di acidi grassi, in particolare EPA/DHA, ottenute in accordo a WO89/11521, sono riportate essere di particolare utilità nel trattamento di patologie cardiovascolari.

I trattamenti attualmente utilizzati in clinica si sono rivelati tuttavia insufficienti nella prevenzione degli eventi cardiovascolari in genere, e più specificatamente della mortalità, che si verificano in pazienti infartuati, a causa di ricadute successive ad un primo episodio di infarto miocardico acuto.

Permane quindi l'esigenza di un farmaco efficace, in particolare, nella prevenzione di queste ricadute.

Oggetto della presente invenzione è perciò l'uso di acidi grassi essenziali ad alto contenuto di EPA-etil estere o DHA-etil estere o una loro miscela, nella preparazione di una composizione farmaceutica utile nella prevenzione della mortalità, ad esempio per altri eventi cardiovascolari o morte improvvisa, in pazienti che hanno subito un infarto miocardico.

Per comodità di descrizione "EPA-etil estere" e "DHA-etil estere" vengono qui di seguito citati come "EPA" e "DHA". Un acido grasso essenziale ad alto contenuto di EPA etil estere o DHA etil estere, in accordo alla presente invenzione, ha preferibilmente un contenuto di tale estere maggiore del 30% in peso, in particolare dal 60 al 100%. Questi composti sono ottenibili con metodi noti.

Quando la miscela di acidi grassi essenziali, secondo la presente invenzione, contiene EPA + DHA, essa ha preferibilmente un contenuto di EPA + DHA maggiore del 25% in peso e in particolare da circa 30 a circa 100% in peso, preferibilmente circa 85% in peso.

Nella miscela EPA/DHA, EPA è presente preferibilmente in una percentuale circa dal 40 al 60% in peso e DHA preferibilmente in una percentuale circa dal 25 al 45% in peso.

Ad ogni modo il rapporto più preferito tra EPA/DHA è circa 0,9/1,5.

La presente invenzione perciò fornisce un metodo di prevenzione della mortalità in pazienti sopravvissuti ad un infarto miocardico, comprendente la somministrazione a detto paziente di una composizione farmaceutica



contenente una quantità terapeuticamente efficace di un acido grasso essenziale ad alto contenuto di EPA-etil estere o DHA-etil estere o una loro miscela.

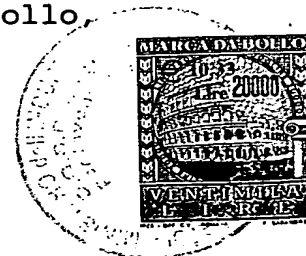
FARMACOLOGIA

5 L'efficacia del trattamento secondo l'invenzione è, ad esempio, provata dal fatto che con detto trattamento si è osservata una riduzione sorprendente e molto significativa della mortalità post infarto in uno studio clinico, protratto per circa 3,5 anni, con protocolli
10 sostanzialmente così strutturati:

1. un gruppo "controllo" riceveva il normale trattamento a cui sono sottoposti in clinica i pazienti infartuati;
- 15 2. un gruppo "trattato", in aggiunta alla terapia a cui era sottoposto il gruppo "controllo", riceveva EPA+DHA 85% (1 g al giorno);
3. un gruppo "trattato", in aggiunta alla terapia a cui era sottoposto il gruppo "controllo", riceveva vitamina E; e
- 20 4. un gruppo "trattato", in aggiunta alla terapia a cui era sottoposto il gruppo "controllo", riceveva vitamina E e EPA+DHA 85% (1 g al giorno).

Infatti il gruppo di pazienti "trattati" in accordo al protocollo 2 ha presentato una riduzione rispetto al
25 gruppo "controllo" 1, di circa il 20% della mortalità totale, con una diminuzione di circa il 40% dei decessi dovuti a morte improvvisa e con sensibile riduzione della mortalità dovuta ad altri eventi cardiovascolari.

Per contro, il gruppo 3 non ha dimostrato risultati
30 significativamente validi rispetto al gruppo 1 controllo.



mentre il gruppo 4 ha mostrato una riduzione della mortalità totale di circa il 19% rispetto ai controlli con risultati sovrapponibili a quelli ottenuti nel gruppo 2 trattato.

5 Da quanto qui riportato l'uso di una composizione farmaceutica in accordo alla presente invenzione risulta sicuramente utile in terapia clinica nella prevenzione della mortalità in pazienti che hanno subito un infarto miocardico.

10 Sulla base dei risultati clinici ottenuti, secondo un aspetto preferito dell'invenzione, la dose di miscela EPA+DHA a titolo 85%, da somministrare in un paziente può variare da circa 0,7 g a circa 1,5 g al giorno, preferibilmente intorno a circa 1 g al giorno.

15 Detta quantità di prodotto (o quantità di solo EPA etil estere o solo DHA etil estere) può essere somministrata in forma di più dosi giornaliere o preferibilmente di una singola dose, così da raggiungere il livello ematico desiderato. Ovviamente è discrezione del clinico variare
20 la quantità di prodotto da somministrare, sulla base delle condizioni del paziente, età e peso.

Le preparazioni farmaceutiche secondo la presente invenzione possono essere allestite secondo metodi noti nell'arte. Una via preferita di somministrazione è quella
25 orale lasciando comunque alla discrezione del medico curante altre vie di somministrazione, ad esempio quella parenterale.

I seguenti esempi di formulazione illustrano ma non intendono limitare in alcun modo l'invenzione.

Capsule di gelatina

Secondo metodiche note dalla tecnica farmaceutica, vengono così preparate capsule aventi la seguente composizione e contenenti 1 g di principio attivo (EPA +
5 DHA a titolo 85%) per capsula.

Formulazione 1.

	EPA etil estere	525 mg/capsula;
10	DHA etil estere	315 mg/capsula;
	d-alfa tocoferolo	4 IU/capsula;
	gelatina	246 mg/capsula;
	glicerolo	118 mg/capsula;
	ossido rosso di ferro	2,27 mg/capsula;
15	ossido giallo di ferro	1,27 mg/capsula.

Formulazione 2.

20	Esteri etilici di acidi grassi poliinsaturi	1000 mg
	con contenuto in esteri etilici degli acidi ω -3 poliinsaturi (eicosapentaenoico EPA, 25 docosaesaenoico DHA)	850 mg
	d,l- α -tocoferolo	0,3 mg
	gelatina succinato	233 mg
	glicerolo	67 mg
	sodio p-ossibenzoato	1,09 mg
30	sodio p-ossobenzoato di propile	0,54 mg

RIVENDICAZIONI

1. Uso di acidi grassi essenziali ad elevato contenuto
di acido eicosapentaenoico etil estere (EPA) o
docosaesaenoico etil estere (DHA) o una loro miscela
5 nella preparazione di una composizione farmaceutica
utile nella prevenzione della mortalità in pazienti
che hanno subito un infarto miocardico.
2. Uso secondo la rivendicazione 1 dove il contenuto di
EPA + DHA in detta miscela è maggiore del 25% in
10 peso.
3. Uso secondo la rivendicazione 2 dove il contenuto di
EPA + DHA è compreso tra circa il 30% e circa il
100% in peso.
4. Uso secondo la rivendicazione 2 dove il contenuto di
15 EPA + DHA è circa l'85% in peso.
5. Uso secondo ognuna delle precedenti rivendicazioni,
dove nella miscela EPA + DHA, EPA è presente in una
quantità dal 40 al 60% in peso.
6. Uso secondo le rivendicazioni da 1 a 4, dove nella
20 miscela EPA + DHA, DHA è presente in una quantità
dal 25 al 45% in peso.
7. Uso secondo ognuna delle precedenti rivendicazioni,
dove il rapporto di EPA/DHA è circa 0,9/1,5.
8. Uso di acidi grassi essenziali ad elevato contenuto
25 di acido eicosapentaenoico etil estere (EPA) nella
preparazione di una composizione farmaceutica utile
nella prevenzione della mortalità in pazienti che
hanno subito un infarto miocardico.
9. Uso di acidi grassi essenziali ad elevato contenuto
30 di acido docosaesaenoico etil estere (DHA) nella
preparazione di una composizione farmaceutica utile



nella prevenzione della mortalità in pazienti che hanno subito un infarto miocardico.

10. 5 Uso secondo la rivendicazione 8 dove il contenuto di
 acido eicosapentaenoico etil estere (EPA) è presente
 in una quantità maggiore del 25% in peso.
11. Uso secondo la rivendicazione 10 dove il contenuto
 di acido eicosapentaenoico etil estere (EPA) è
 presente in una quantità circa dal 60 al 100%.
12. 10 Uso secondo la rivendicazione 9 dove il contenuto di
 acido docosaesaenoico etil estere (DHA) è presente
 in una quantità maggiore del 25% in peso.
13. Uso secondo la rivendicazione 12 dove il contenuto
 di acido docosaesaenoico etil estere (DHA) è
 presente in una quantità circa dal 60 al 100%.

15

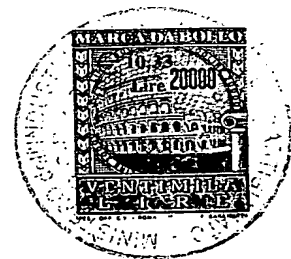
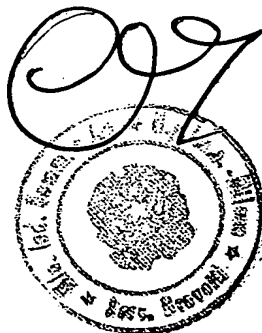
Milano, 17 Febbraio 1999

Pharmacia & Upjohn S.p.A.


Raffaella Metelli

(Procura no. 313286)

20



THIS PAGE BLANK (USPTO)